ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

FARESTON® 60 mg (Torémifène)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principe actif : Torémifène (sous forme de citrate) - 60,00 mg
Excipients : Amidon de maïs, lactose monohydraté, polyvidone, carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

3. FORME PHARMACEUTIQUE (y compris la voie d'administration)

Comprimés (voie orale).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée. L'administration de FARESTON® n'est pas recommandée chez les patientes dont les tumeurs n'ont pas de récepteurs de l'estradiol.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose recommandée est de 1 comprimé dosé à 60 mg par jour.

L'insuffisance rénale ne justifie aucun ajustement de posologie. Le torémifène doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale (Cf 5.2 Propriétés pharmacocinétiques, b) caractéristiques chez les patientes).

4.3 Contre-indications

La présence d'une hyperplasie de l'endomètre et d'une insuffisance hépatique sévère sont des contre-indications à l'utilisation au long cours du torémifène.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

L'expérience de l'utilisation à long terme (supérieure à un an) du torémifène est limitée.

Une surveillance attentive devra être exercée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque décompensée ou une angine de poitrine sévère.

Les patients présentant des métastases osseuses devront également être suivis attentivement en raison de la possibilité de survenue d'une hypercalcémie en début de traitement.

Il n'y a pas de données concernant l'effet du torémifène sur le métabolisme osseux.

Le torémifène ne devra pas être administré chez les patients ayant des antécédents de troubles thromboemboliques sévères. .

Les données cliniques qui permettraient l'utilisation du torémifène chez les patients souffrant de diabète instable ou mal contrôlé, chez les patients dont l'état général est gravement altéré ou chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque décompensée ou d'angine de poitrine sévère, ne sont pas actuellement disponibles.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été effectuée avec le torémifène.

Les médicaments diminuant l'élimination rénale du calcium, (diurétiques thiazidiques), peuvent augmenter le risque d'hypercalcémie. Les inducteurs enzymatiques, (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) peuvent accélérer le métabolisme du torémifène et diminuer la concentration plasmatique du médicament. Il pourra alors être nécessaire de doubler la dose quotidienne du produit.

Il existe une interaction connue entre les anti-estrogènes et les anticoagulants type warfarine, entraînant un allongement important du temps de saignement. On évitera l'utilisation concomitante de torémifène et des anticoagulants.

Le métabolisme du torémifène est théoriquement inhibé par les médicaments connus pour inhiber le système enzymatique du CYP 3A4-6 qui est jugé responsable de son métabolisme. On peut citer, par exemple, le kétoconazole et d'autres antifongiques similaires, l'érythromycine et la troleandomycine. L'utilisation concomitante de ces médicaments avec le torémifène devra être examinée avec précaution.

4.6 Grossesse et allaitement

L'utilisation du torémifène est réservée à la femme ménopausée. En raison du manque de données spécifiques, le torémifène ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitante.

Dans les études de reproduction, le torémifène a prévenu l'implantation, a induit des anomalies et réduit la survie des nouveaux-nés. De plus, l'administration du torémifène durant la phase d'organogénèse induit des modifications de l'ossification, des anomalies des côtes et des oedèmes chez les foetus.

Chez le rat, on a constaté une diminution de la courbe pondérale des nouveaux-nés pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet signalé.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables du torémifène sont habituellement modérés. Il sont essentiellement liés à l'action hormonale du produit.

Durant les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les suivants : bouffées de chaleur (jusqu'à 20 p.cent). D'autres effets indésirables ont été observés : sueurs (14 p.cent), nausées (8 p.cent), leucorrhée (8 p.cent), étourdissements (4 p.cent), oedèmes (3 p.cent), douleurs (2 p.cent)et vomissements (2 p.cent).

Des effets indésirables moins fréquents (inférieurs à 1 p.cent) peuvent apparaître : saignement vaginal, douleur thoracique, fatigue, lombalgies, céphalées, dépigmentation cutanée, prise de poids, insomnie, constipation, dyspnée, parésies, tremblements, vertiges, prurit, anorexie, cornea verticillata (opacité réversible de la cornée) et asthénie. Des manifestations thromboemboliques ont été rapportées, bien que leur relation de causalité avec le torémifène demeure controversée.

Des effets indésirables rares, dont la relation avec le torémifène reste douteuse sont rapportés : dermatite, alopécie, labilité émotionnelle, dépression, ictère et courbatures.

Le traitement a été interrompu en raison de manifestations indésirables chez environ 3 p.cent des patientes, le plus souvent en raison de nausées, vomissements, vertiges, hypercalcémie et saignement vaginal. L'apparition d'une hypercalcémie en début de traitement est possible, surtout en présence de métastases osseuses.

Une hypertrophie de l'endomètre peut se développer au cours du traitement en raison de l'action hormonale

(estrogénique partielle) du torémifène. Il existe une augmentation du risque de modifications de l'endomètre (hyperplasie, polypes et cancer). Cela peut être dû au mécanisme sous-jacent de stimulation estrogénique.

4.9 Surdosage

Il n'a pas été observé de surdosage.

Des vertiges, céphalées et étourdissements ont été observés lors d'études chez des sujets volontaires sains à la dose de 680 mg/jour. Il n'existe aucun antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le torémifène est un dérivé non-stéroïde du triphényléthylène. Comme les autres composés de cette famille, le tamoxifène et le clomifène, le torémifène se lie aux récepteurs aux estrogènes et peut exercer des effets estrogéniques, anti-estrogéniques ou les deux selon la durée du traitement, l'espèce animale étudiée, le sexe, l'organe-cible et l'objectif choisi. Toutefois en règle générale, les dérivés non-stéroïdiens du triphényléthylène exercent essentiellement une action anti-estrogénique chez le rat et chez l'homme et estrogénique chez la souris.

Chez le rat femelle, la plus faible dose de torémifène exerçant une activité estrogénique intrinsèque sur l'utérus est environ 40 fois supérieure à celle du tamoxifène. Dans le même modèle, la dose efficace anti-estrogénique la plus faible est 10 fois supérieure à celle du tamoxifène, suggérant un ratio estrogénique/anti-estrogénique moindre pour le torémifène que pour le tamoxifène. Aucune donnée n'est disponible sur ce ratio chez l'homme. Chez les femmes ménopausées volontaires recevant une thérapie estrogénique par voie orale ou transdermique, il a été montré que le torémifène exerçait un effet anti-estrogénique sur la muqueuse vaginale en réduisant l'index d'épaississement. Cet effet a été montré de manière reproductible pour des doses de torémifène allant de 20 à 200 mg/jour, sans différence par rapport à ceux produits par 20 mg de tamoxifène. Les faibles doses de Torémifène ne se sont pas opposées à la stimulation oestrogénique de l'épithélium vaginal.

Le torémifène se lie spécifiquement aux récepteurs aux estrogènes, en compétition avec l'oestradiol et inhibe la synthèse du DNA et la réplication cellulaire induites par les estrogènes. Dans certains cancers expérimentaux et/ou après administration de doses élevées, le torémifène provoque des effets anti-tumoraux non-estrogène dépendants.

L'action anti-tumorale du torémifène dans le cancer du sein est essentiellement liée à son effet anti-estrogénique, bien que d'autres mécanismes d'action (expression des oncogènes, sécrétion de facteurs de croissance, induction d'apoptose et influence sur la cinétique du cycle cellulaire) peuvent également être impliqués dans l'activité anti-tumorale du produit.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

a) Caractéristiques générales
Le torémifène est facilement absorbé per os. Le pic de concentration sérique apparaît en moyenne en 3 heures (2-5 heures). L'alimentation n'a pas d'effet sur l'absorption mais peut retarder l'atteinte du pic sérique de 1,5 à 2 heures. Ces modifications ne sont pas cliniquement significatives.

La courbe de concentration plasmatique est biphasique. La demie-vie de distribution est de 4 heures (2 à 12 heures), et celle de la phase d'élimination de 5 jours (2 à 10 jours). Les paramètres de distribution (CL et V) n'ont pu être déterminés en l'absence d'étude par voie intraveineuse. Le torémifène est lie complètement aux protéines plasmatiques (>99,5 p.cent), principalement à l'albumine. Le torémifène présente une cinétique sérique linéaire lorsqu'il est administré per os à la dose quotidienne de 11 à 680 mg. La concentration moyenne en torémifène à l'état d'équilibre est de 0,9 µg/ml (0,6 à 1,3 µg/ml) après administration de la dose de 60 mg/jour.

Le torémifène est totalement métabolisé. Chez l'homme, son principal métabolite est le N-déméthyltorémifène, dont la demie-vie est de 11 jours (4 à 20 jours). La concentration du métabolite à l'état d'équilibre est environ deux fois supérieure à celle de la substance-mère. Son activité anti-estrogénique est similaire à celle du torémifène, mais son activité anti-tumorale est plus faible. Sa liaison aux protéines plasmatiques est encore plus complète que celle du torémifène, supérieure à 99,9 p.mille. Trois métabolites mineurs ont été détectés dans le sérum humain : le (déaminohydroxy)torémifène, le 4-hydroxy-torémifène, et le N,N didéméthyltorémifène. Les concentrations de ces métabolites du torémifène qui ont des propriétés hormonales intéressantes, sont trop faibles pour jouer un rôle biologique important.

Le torémifène est éliminé essentiellement sous forme métabolisée dans les fèces. Une circulation entéro-hépatique est probable. Environ 10 p.cent de la dose administrée est éliminée dans l'urine sous forme métabolisée. L'élimination étant lente, les concentrations sériques à l'état d'équilibre sont atteintes en 4 à 6 semaines.

b) Caractéristiques chez les patientes
Il n'existe aucune corrélation entre l'activité anti-tumorale et les concentrations sériques du produit à la dose recommandée de 60 mg/jour.
On ne dispose d'aucune information sur l'existence d'un métabolisme polymorphe. On sait que le complexe enzymatique responsable du métabolisme du torémifène chez l'homme est l'oxydase à fonction mixte dépendant du cytochrome hépatique P450. La principale voie métabolique, la N-déméthylation, dépend essentiellement du CYP3A4/3A5.

La pharmacocinétique du torémifène a été étudiée au cours d'une étude en ouvert comprenant 4 groupes parallèles de 10 patients : volontaires sains, patients ayant une insuffisance hépatique (moyenne AST 57 U/l - moyenne ALT 76 U/l - moyenne gamma GT 329 U/l) ou une fonction hépatique stimulée (administration concomitante d'anti-épileptiques - moyenne AST 25 U/l - moyenne ALT 30 U/l - moyenne gamma GT 91 U/l), patients ayant une insuffisance rénale (créatinine : 176 µmol/l).

Les paramètres pharmacocinétiques des patients souffrant d'insuffisance rénale n'ont pas été modifiées de manière significative, par rapport à ceux observés chez les volontaires sains. L'élimination du torémifène et de ses métabolites a été augmentée de manière significative chez les patients à fonction hépatique stimulée et diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité précliniques

La toxicité aiguë du torémifène est faible, avec une DL50 par voie orale est supérieure à 2000 mg/kg chez la souris et le rat. Dans les études de toxicité répétée, la principale cause de décès chez le rat a été la dilatation gastrique. Les observations des études de toxicité aiguë et chronique sont principalement liées aux effets hormonaux du produit. Chez le rat, le torémifène n'a entraîné aucun effet génotoxique ni carcinogène . Chez la souris, les estrogènes induisent des tumeurs testiculaires et ovariennes ainsi que des ostéosarcomes et une hyperostose. Chez la souris, le torémifène exerce une action de type estrogénique, spécifique de l'espèce, et induit des tumeurs similaires. Ces résultats semblent de peu d'intérêt concernant la tolérance du produit chez l'homme, pour lequel le torémifène a une action principalement anti-estrogénique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs
Lactose monohydraté
Polyvidone
Carboxyméthylamidon sodique
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Aucune n'a été signalée.

6.3 Durée de conservation

5 ans entre 15 et 30°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Aucune précaution spécifique.

6.5 Nature et contenance du récipient

Plaquette thermoformée (aluminium/PVC) : étuis de 30 et 100 comprimés.

6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Sans objet.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ERCOPHARM A/S
Bø**Error! Reference source not found.**geskovvej 9
DK-3490 KVISTGÅRD
Danemark

8. NUMERO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

ANNEXE II
AUTORISATION DE FABRICATION ET CONDITIONS AUXQUELLES EST SOUMISE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A - TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
(article 16, paragraphe 1 et/ou 3 de la directive 75/319/CEE, telle que modifiée)

Fabricant du produit fini et responsable de la libération des lots dans l'Union européenne: Orion Corporation Orion-Farmos Turku Plant Tengstrominkatu 6-8, 20360 Turku, Finlande.
Attestation BPF délivrée par les autorités finlandaises en novembre 1994.

B - CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN MATIÈRE DE DÉLIVRANCE
(Articles 2 et 3 de la directive 92/26/CEE)

Médicament délivré sur prescription médicale non renouvelable.

C.- OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES DU DÉTENTEUR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (Obligations postérieures à l'autorisation)

La firme, après avoir été consultée (CPMP/502/95), communiquera les résultats des études complémentaires décrites ci-dessous et détaillées dans le rapport d'évaluation (CPMP/453/95, chapitre II, point 3) joint au présent avis. Les résultats de ces études doivent être communiqués à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments dans les délais fixés à compter de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.

1. Les données restantes sur la validation de l'essai au CLHP de la substance active seront transmises le 15 décembre 1995.

2. La stabilité de la substance active doit être réévaluée. L'étude débutera le 15 octobre 1995 et les résultats seront communiqués régulièrement tous les six mois. Le rapport final sera transmis le 31 octobre 2000.

3. Il sera procédé à un essai supplémentaire de dissolution et les résultats seront communiqués le 31 mars 1996.

4. Les informations cliniques supplémentaires concernant le suivi gynécologique (y compris la biopsie de l'endomètre) seront transmises le 31 décembre 1999 (études 3008009 et 3008011).

5. Les informations cliniques supplémentaires sur l'incidence du TOREMIFEN sur la minéralisation osseuse seront fournies le 31 décembre 1998 (étude 092B06/092B11).

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A.- ÉTIQUETAGE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR

DENOMINATION
FARESTON ® (torémifène)

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE(principes actifs)
citrate de torémifène, exprimé en torémifène : 60 mg par comprimé
Excipients q.s.p 1 comprimé , dont lactose

FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU (en poids, en volume ou en unités de prises)
Comprimés : Boîtes de 30 et 100.

LISTE DES EXCIPIENTS QUI ONT UN EFFET NOTOIRE

Lactose

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION
Voie orale.

NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION
sans objet

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS
Aucune condition spéciale.

NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
ERCOPHARM A/S
Bø**Error! Reference source not found.**geskovvej 9
DK- 3490 KVISTGÅRD
Danemark

MEDICAMENT AUTORISE N ... .

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament délivré sur prescription médicale.

NUMERO DE LOT DE FABRICATION

DATE LIMITE D'UTILISATION (mois/année)

FILM DE LA PLAQUETTE THERMOFORMEE

DENOMINATION
FARESTON ® (torémifène)

NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION

ERCOPHARM A/S - ...

NUMERO DE LOT ET DATE LIMITE D'UTILISATION

B.- NOTICE

Veuillez lire cette notice attentivement avant de commencer votre traitement. Cette notice contient un résumé de l'information connue sur ce médicament. N'hésitez pas à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien si vous avez des questions ou si vous souhaitez des précisions.

1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT

DENOMINATION

FARESTON ® (Torémifène)

COMPOSITION (principes actifs et excipients)

Principe actif : torémifène (sous forme de citrate) : 60 mg par comprimé

Excipients : amidon de maïs, lactose, polyvidone, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre.

FORME PHARMACEUTIQUE (Contenu en poids, en volume ou en unité de prises)

Comprimé contenant 60 mg de torémifène.
Boîtes de 30 et 100 comprimés.

CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE

FARESTON ® est un anti-estrogène.

NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AMM ET DU FABRICANT

Titulaire de l'AMM :
ERCOPHARM A/S
Bø**Error! Reference source not found.**geskovvej 9
DK-3490 Kvistgård
Danemark

Fabricant :
ORION Corporation
Tengströminkatu 6-8.
FIN-20360 Turku - Finlande

2. DANS QUEL(S) CAS UTILISER CE MEDICAMENT (INDICATIONS THERAPEUTIQUES)

Ce médicament est préconisé dans le traitement de certains types de tumeurs du sein chez la femme ménopausée.

3. ATTENTION !

DANS QUEL(S) CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT (CONTRE-INDICATIONS)

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE à long terme en cas d'augmentation pré-existante de la paroi de l'utérus ou d'insuffisance hépatique sévère

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

MISES EN GARDE SPECIALES

Veuillez informer votre médecin en cas de toute autre maladie, surtout en cas de problèmes cardiaques (dont angine de poitrine) ou de problèmes osseux car une hypercalcémie (augmentation de taux de calcium dans le sang) peut arriver en début de traitement, en cas de diabète et chez les patients en faible condition physique.

Le torémifène ne doit généralement pas être utilisé chez les patientes ayant des antécédents de problèmes graves de la coagulation.

EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

NE JAMAIS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES et AUTRES INTERACTIONS

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN, car cela peut nécessiter d'ajuster les doses.

En particulier : les diurétiques thiazidiques, certains médicaments comme les anticoagulants (type warfarine), certains antiépileptiques (comme la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital), certains antimycosiques (comme le kétoconazole) et certains antibiotiques (tels érythromicine et troléandomycine).

Si vous êtes hospitalisé ou si vous devez prendre un nouveau médicament, prévenez votre médecin que vous prenez FARESTON®.

GROSSESSE - ALLAITEMENT

FARESTON® est réservé à la femme ménopausée. Il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitante.

CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES

Aucun effet signalé.

4. COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT

POSOLOGIE

La dose recommandée est de 60 mg par jour, soit un comprimé par jour.

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

FREQUENCE ET MOMENT AUQUEL LE MEDICAMENT DOIT ETRE ADMINISTRE

Avaler une fois par jour le comprimé.

DUREE DE TRAITEMENT

Ce traitement peut être de longue durée. Respecter la durée du traitement préconisé par votre médecin.

CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE

En cas d'absorption massive accidentelle, contacter votre médecin.

CONDUITE A TENIR AU CAS OU L'ADMINISTRATION D'UNE OU PLUSIEURS DOSES A ETE OMISE

L'administration journalière est recommandée.
En cas d'omission d'une dose, prendre le comprimé du lendemain comme prévu et continuer votre traitement normalement.Si vous avez oublié plusieurs doses, parlez-en à votre médecin.

5. EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS (EFFETS INDESIRABLES)

Comme tout produit actif, ce médicament peut entraîner des effets plus ou moins gênants.

Les effets indésirables qui peuvent survenir le plus souvent sont : bouffées de chaleur, sueurs, nausées, leucorrhées (écoulement d'un liquide blanc de l'orifice vaginal), nausées, étourdissement, oedèmes, douleurs et vomissements.

Autres effets : saignement vaginaux, fatigue, douleurs dans la poitrine ou le dos, mal de tête, perte de pigmentation de la peau, prise de poids, insomnie, constipation, essoufflement, diminution de la force musculaire, tremblements, démangeaisons, anorexie, problèmes oculaires réversibles et faiblesse.

SIGNALEZ A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITE ET GENANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNE DANS CETTE NOTICE.

6. CONSERVATION

NE PAS DEPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver entre 15°C et 30°C.

7. DATE DE REVISION DE LA NOTICE